

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Indapamid PMCS 2,5 mg  
Indapamid PMCS 1,25 mg  
Indapamid PMCS 0,625 mg  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Indapamid PMCS 2,5 mg: jedna tableta obsahuje indapamidum 2,5 mg.  
Indapamid PMCS 1,25 mg: jedna tableta obsahuje indapamidum 1,25 mg.  
Indapamid PMCS 0,625 mg: jedna tableta obsahuje indapamidum 0,625 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Indapamid PMCS 2,5 mg: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 92,2 mg.  
Indapamid PMCS 1,25 mg: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 93,45 mg.  
Indapamid PMCS 0,625 mg: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 89,48 mg.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Indapamid PMCS 2,5 mg: světle oranžové kulaté tablety o průměru 8 mm s dělicím křížem. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. (Tabletu lze pūlit na 2 stejné dávky nebo čtvrtit na 4 stejné dávky.)

Indapamid PMCS 1,25 mg: růžové kulaté ploché tablety o průměru 7 mm.

Indapamid PMCS 0,625 mg: žluté kulaté ploché tablety o průměru 7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg nejlépe ráno.

Denní dávka vyšší než 2,5 mg se nedoporučuje. Při podání vyšší dávky se nezvyšuje antihypertenzní účinek indapamidu, ale zvyšuje se účinek saluretický. Při malé účinnosti léčby je lépe přidat další antihypertenzivum a dávku indapamidu nezvyšovat. V kombinaci s indapamidem lze podávat beta-blokátory, ACE inhibitory, methyldopu, klonidin nebo jiné adrenergní blokátory. Kombinace indapamidu s diuretiky se nedoporučuje, protože může dojít k hypokalemii. V kombinaci se obvykle podávají nižší dávky indapamidu (0,625 mg, 1,25 mg).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je indapamid kontraindikován. Thiazidy a podobná diuretika jsou plně účinné pouze za předpokladu, že renální funkce je normální nebo minimálně poškozená.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Při závažném jaterním poškození je indapamid kontraindikován.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů musí být plazmatický kreatinin posuzován ve vztahu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni indapamidem jen v případě, že jejich renální funkce je normální nebo minimálně poškozená.

#### Způsob podání

Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se nejlépe vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie,
- závažné renální selhání,
- hypokalemie,
- těhotenství a kojení,
- děti a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Jaterní encefalopatie*

Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika způsobit jaterní encefalopatii. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě vysadit.

#### *Fotosenzitivita*

Byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí při podání thiazidů a diuretik podobných thiazidům. Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Jestliže je opětovné podávání diuretik považováno za nezbytné, je doporučeno chránit místa vystavená slunci nebo záření UVA lampy.

#### *Vodní a elektrolytová rovnováha*

##### *- Plazmatická hladina sodíku*

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Každá diuretická léčba může být doprovázena hyponatremií, někdy s velmi vážnými následky, přičemž pokles hladiny sodíku může být zpočátku zcela asymptomatický. Proto je nutné pravidelné sledování, častější u starších pacientů a osob s cirhózou.

##### *- Plazmatická hladina draslíku*

Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a podobných diuretik. Případnému vzniku hypokalemie (<3,4 mmol/l) je třeba zabránit u pacientů se zvýšeným rizikem, tj. zejména u starších, podvyživených osob a nemocných, užívajících řadu dalších léků současně, dále u cirhotiků s otoky a ascitem, u osob s onemocněním koronárních tepen a u pacientů se srdečním selháním, neboť hypokalemie v těchto případech zvyšuje toxické účinky digitalisových přípravků na srdce a riziko vzniku arytmií.

Ohroženy jsou i osoby s dlouhým QT intervalem, bez ohledu na jeho vrozený nebo iatrogenní původ. Hypokalemie, tak jako bradykardie, pak představují faktor predisponující ke vzniku těžkých arytmií, zvláště smrtelně nebezpečných *torsades de pointes*.

U všech uvedených případů je potřeba provádět častější kontroly hladin draslíku v plazmě. První vyšetření kalemie je nutné provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření.

- *Plazmatická hladina vápníku*

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí, čímž mohou způsobit mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy. V takovém případě je nutno léčbu přerušit až do vyšetření funkce příštítných tělísek.

*Hladina glukózy v krvi*

Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je nutné u nemocných s diabetem, zvláště u nemocných s hypokalemií.

*Hladina kyseliny močové*

U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny.

*Renální funkce a diuretika*

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě pod 25 mg/l, tj. 220 mikromol/l u dospělých osob). U starších pacientů musí být plazmatický kreatinin posuzován ve vztahu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku, navozená léčbou diuretikem, snižuje glomerulární filtraci s možným zvýšením hladiny močoviny a kreatininu v plazmě.

Pro jedince s normální funkcí ledvin nemá tato přechodná funkční renální nedostatečnost žádné důsledky, může však dále zhoršit renální nedostatečnost již existující.

*Dopingové testy*

Indapamid může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

*Pomocné látky*

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Kombinace, které nejsou doporučeny

+ *Lithium:*

Zvýšené plazmatické hladiny lithia se známkami předávkování, jako například při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Je-li však podávání diuretik nezbytné, je nutno pozorně sledovat plazmatické hladiny lithia a provádět příslušné úpravy.

### Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost

+ *Léky vyvolávající torsades de pointes:*

- antiarytmika třídy Ia (chinidin, dihydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- některá antipsychotika:
  - fenothiaziny (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),
  - benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
  - butyrofenony (droperidol, haloperidol),
- jiné léky: bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamin IV.

Zvýšení rizika ventrikulárních arytmií, zvláště *torsades de pointes* (rizikový faktor je hypokalemie).

Je třeba monitorovat hypokalemii a v případě potřeby ji korigovat před použitím této kombinace. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické elektrolyty a EKG.

Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku *torsades de pointes* při hypokalemii.

+ *Nesteroidní antiflogistika (systémová) včetně COX-2 selektivních inhibitorů, vysoké dávky kyseliny salicylové ( $\geq 3\text{g}/\text{den}$ ):*

Možné snížení antihypertenzního účinku indapamidu.

Riziko akutního renálního selhání u dehydratovaných pacientů (snížení glomerulární filtrace). Je třeba zavodnit pacienta, sledovat renální funkce při zahájení léčby.

+ *Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE):*

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání, pokud se zahájí léčba inhibitorem angiotenzin konverujícího enzymu při současné depleci sodíku (zvláště u jedinců se stenózou renální arterie).

Při *hypertenzi*, kdy předchází léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby inhibitorem ACE a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum navozující hypokalemii,
- nebo podávat nízké počáteční dávky inhibitoru ACE a dávky zvyšovat pouze postupně.

Při *městnavém srdečním selhání* je třeba začít podávat velmi nízkou dávku inhibitoru ACE, případně po snížení dávky současně podávaného diuretika vedoucího k hypokalemii.

V *každém případě* je třeba sledovat v prvních týdnech léčby inhibitorem ACE renální funkce (plazmatické hladiny kreatininu).

+ *Jiné látky způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové), tertakosaktid, stimulační (dráždivá) laxativa:*

Zvýšené riziko hypokalemie (účinek se sčítá).

Je třeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a v případě potřeby korigovat, zvláště v případě současné léčby digitalisem. Použití nestimulujících laxativ.

+ *Baklofen:*

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Zavodnit pacienta, sledovat renální funkce na začátku léčby.

+ *Přípravky obsahující digitalis:*

Hypokalemie predisponující k toxickým účinkům digitalisu.

Sledovat plazmatické hladiny draslíku, EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Kombinace, jež je nutno zvážit

+ *Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):*

Tyto racionální kombinace, u některých pacientů užitečné, nevylučují možnost hypokalemie nebo, a to zvláště u nemocných s renálním selháním nebo s diabetem, hyperkalemie. Sledovat plazmatické hladiny draslíku, v případě potřeby EKG, popř. přehodnotit léčbu.

+ *Metformin:*

Laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální nedostatečností v souvislosti s podáváním diuretik, nejčastěji kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) u mužů a 12 mg/l (110  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) u žen.

+ *Jodované kontrastní látky:*

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Opětné zavodnění před podáním jodovaných sloučenin.

+ *Imipraminová antidepressiva, neuroleptika:*

Zvýšený antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze (účinek se sčítá).

+ *Vápník (soli):*

Riziko hyperkalcemie v důsledku sníženého vylučování vápníku močí.

+ *Cyklosporin, takrolimus*:

Riziko zvýšených plazmatických hladin kreatininu bez změny hladin cirkulujícího cyklosporinu, a to dokonce i bez deplece vody/sodíku.

+ *Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémový)*:

Snížený antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Obecně platí, že se v období těhotenství ženám diuretika nepodávají. Nikdy se nesmí použít k léčbě otoků, které se mohou vyskytnout v těhotenství. Diuretika mohou způsobit fetoplacentární ischemii, která ohrožuje růst plodu. Indapamid se vylučuje do mateřského mléka, kojení musí být přerušeno.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Indapamid neovlivňuje běžně pozornost. V individuálních případech, zvláště na začátku léčby nebo při kombinaci s jinými antihypertenzivy, vzhledem ke snížení krevního tlaku, může způsobit snížení pozornosti a tím i schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků ovlivňujících klinické nebo laboratorní parametry je závislých na dávce. Thiazidová a podobná diuretika, včetně indapamidu, mohou způsobit následující změny, seřazené podle četnosti výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### Poruchy krve a lymfatického systému

*Velmi vzácné:* trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anemie, hemolytická anemie.

##### Poruchy nervového systému

*Vzácné:* vertigo, únava, bolest hlavy, parestezie.

##### Srdeční poruchy

*Velmi vzácné:* arytmie, hypotenze.

##### Gastrointestinální poruchy

*Méně časté:* zvracení.

*Vzácné:* nauzea, obstipace, sucho v ústech.

*Velmi vzácné:* pankreatitida.

##### Poruchy ledvin a močových cest

*Velmi vzácné:* selhání ledvin.

##### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* abnormální funkce jater.

*Není známo:* v případě jaterní insuficience možnost objevení se jaterní encefalopatie (viz bod 4.3 a 4.4).

##### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Reakce z přecitlivělosti, zvláště dermatologické u jedinců s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím:

*Časté:* makulopapulózní vyrážka.

*Méně časté:* purpura.

*Velmi vzácné:* angioedém a/nebo kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom.

*Není známo:* možné zhoršení již existujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses, fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4).

#### Vyšetření

V klinických studiích byla po léčbě trvajícím 4 až 6 týdnů pozorována hypokalemie (plazmatické hladiny draslíku <3,4 mmol/l u 10 % pacientů a <3,2 mmol/l u 4 % pacientů). Po léčbě trvajícím 12 týdnů dosahovalo průměrné snížení plazmatických hladin draslíku 0,23 mmol/l.

*Velmi vzácné:* hyperkalcemie.

*Není známo:*

- Deplece draslíku s hypokalemií, což je obzvláště závažné u některých vysoce rizikových populací (viz bod 4.4).
- Hyponatremie s hypovolemií vedoucí k dehydrataci a ortostatické hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může způsobit sekundární metabolickou alkalózu: výskyt i intenzita tohoto účinku jsou nízké.
- Zvýšení plazmatických hladin kyseliny močové a hladin cukru v krvi během léčby: vhodnost těchto diuretik je nutno velmi pečlivě zvážit u pacientů se dnou nebo diabetem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;*

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Bylo zjištěno, že indapamid nemá toxické účinky až do dávky 40 mg. Znamky akutní otravy se projevují jako poruchy rovnováhy vody a elektrolytů (hyponatremie, hypokalemie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, vomitus, hypotenze, křeče, vertigo, ospalost, zmatenost, polyurie nebo oligurie, případně až anurie (v důsledku hypovolemie).

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požití látky (látek) výplachem žaludku, případně podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná diuretika s nižším účinkem, kromě thiazidů; sulfonamidy, samotné; ATC kód: C03BA11

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky podobný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v dilučním segmentu kůry. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vytvořené moči, má antihypertenzní účinek.

Studie prokázaly, že při denní dávce 2,5 mg je antihypertenzní účinek maximální a diuretický se ještě klinicky neprojevuje. Při této antihypertenzní dávce 2,5 mg indapamid snižuje vaskulární hyperreaktivitu na noradrenalin u hypertenzních pacientů a snižuje celkovou periferní rezistenci a arteriální rezistenci.

Přetrvávání antihypertenzní účinnosti u anefrických hypertenzních pacientů potvrzuje extrarenální mechanismus antihypertenzního účinku.

Působení indapamidu na cévy zahrnuje:

- snížení kontraktility hladké cévní svaloviny ovlivněním transmembránové výměny iontů, zvláště kalcia;
- vazodilataci zprostředkovanou stimulací syntézy prostaglandinu PGE<sub>2</sub> a vazodilatátoru a destičkového antiagregantu prostacyklinu PGI<sub>2</sub>;

- potenciaci vazodilatačního účinku bradykininu.

U hypertoniků bylo krátko-, středně- a dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid:

- snižuje hypertrofii levé komory;
- neovlivňuje metabolismus lipidů: triglyceridů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neovlivňuje metabolismus cukrů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí. Normalizace krevního tlaku a signifikantní snížení mikroalbuminurie bylo pozorováno po prolongovaném podávání indapamidu diabetikům s hypertenzí.

Současné podávání indapamidu s jinými antihypertenzivy (beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE) vede ke zlepšení kontroly hypertenze se zvýšeným procentem odpovědí oproti monoterapii s indapamidem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Indapamid se po perorálním podání rychle a kompletně absorbuje. Maximálních hladin v krvi dosahuje po 1 až 2 hodinách.

### Distribuce

Indapamid se koncentruje v erythrocytech a na plazmatické proteiny a erythrocyty se váže ze 79 %. Vzhledem ke své vysoké solubilitě v tucích se váže na hladkou svalovinu vaskulární stěny.

### Biotransformace a eliminace

70 % podané jednotlivé perorální dávky se vylučuje ledvinami a 23 % gastrointestinálním traktem. Indapamid se vylučuje převážně ve formě metabolitů, 7 % nezměněné látky bylo nalezeno v moči 48 hodin po podání. Eliminační poločas ( $\beta$  fáze) indapamidu je asi 15–18 hodin.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vysoké dávky indapamidu podané perorálně různým živočišným druhům (40–8000násobek terapeutické dávky) poukázaly na exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy ve studiích na akutní toxicitu s intravenózně nebo intraperitoneálně podaným indapamidem byly ve vztahu k farmakologickému účinku indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace. Indapamid byl testován na mutagenní a karcinogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Granulovaný monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Mastek

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Žlutý oxid železitý (Indapamid PMCS 2,5 mg, Indapamid PMCS 0,625 mg)

Červený oxid železitý (Indapamid PMCS 2,5 mg, Indapamid PMCS 1,25 mg)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

Indapamid PMCS 2,5 mg: 4 roky

Indapamid PMCS 1,25 mg: 4 roky

Indapamid PMCS 0,625 mg: 2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Indapamid PMCS 2,5 mg a 1,25 mg:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Indapamid PMCS 0,625 mg:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 50, 60 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Indapamid PMCS 2,5 mg: 58/860/10-C

Indapamid PMCS 1,25 mg: 58/861/10-C

Indapamid PMCS 0,625 mg: 58/862/10-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3.11.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 16.9.2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 4. 2018